

**Untersuchung der analgesierenden
Wirkung eines neuen Phenetidinderivates
am Menschen
und seiner Ausscheidung bei Mensch,
Hund und Kaninchen**

JOHANNES, KARL-ERNST PFITZNER

1967

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität
München

Direktor: Professor Dr. M. Kiese

UNTERSUCHUNG DER ANALGESIERENDEN WIRKUNG EINES
NEUEN PHENETIDINDERIVATES AM MENSCHEN UND SEINER
AUSSCHIEDUNG BEI MENSCH, HUND UND KANINCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Johannes, Karl-Ernst Pfitzner
aus
Bernstadt/Schlesien

Jahr
1 9 6 7
München

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München:

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Kiese

Dekan: Prof. Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen
Prüfung:

7. März 1967



I.

N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-phenetidin, ein neues Phenetidin-Derivat (im folgenden als NMNDP bezeichnet), das EHRHART, LINDNER und HÄUSSLER (10) im Tierversuch "analgetisch" wirksam gefunden hatten, haben wir auf analgetische Wirkung am Menschen geprüft.

Für solche Untersuchungen sind mehrere Methoden ermittelt worden, nämlich - nach BEECHER's (5) Einteilung -

1. die mechanische Methode
2. die chemische Methode
3. die Elektro-Methode
- und 4. die Thermo-Methode.

Der Vollständigkeit halber sei auch erwähnt, daß Versuche mit Ultraschall als Reizquelle schon unternommen wurden. Zu den Anwendungsorten zählen beim Menschen in der Hauptsache Haut, Augenlider, Zahnpulpa, Lippen, Oesophagus, Magen, Darm, Gallengänge, Geburtskanal und Muskeln.

Zu 1.

Zur Untersuchung der Sinnesfunktion der Haut nahm VON FREY (12) Pferdehaare von unterschiedlicher Länge und Stärke, befestigte sie an einem Hebel und stach damit auf die Haut ein. Für algosimetrische Zwecke wurde diese Methode von SEEVERS und PFEIFFER (27) aufgegriffen und modifiziert. Sie benützten die Augenlider und -winkel, sowie die Lippen für ihre Untersuchungen. Um Schmerzen in der Viscera des Menschen hervorzurufen, kam GAENSLER (14) auf den Gedanken, hydrostatischen Druck in den

Gallengängen zu erzeugen und CHAPMAN und JONES (8) führten einen Ballon in den Oesophagus ein, den sie dann aufbliesen. Schmerzen, wie sie bei der claudicatio intermittens auftreten, konnten von LEWIS, PICKERING und ROTHSCCHILD (25) durch Abbinden einer Extremität mit nachfolgenden isometrischen Kontraktionen reproduziert werden. HARRISON und BIGELOW (17) erzeugten Schmerzen durch Ischämie am Arm, indem sie eine, um den Oberarm gelegte, Blutdruckmanschette auf 200 mm Hg aufbliesen und danach isotonische Kontraktionen durchführen ließen. Bei ihren Untersuchungen ging es um die Frage, ob die Wirkung von Analgetica auf den tiefen Schmerz die gleiche sei wie auf den oberflächlichen Hautschmerz. Als Vergleich wählten sie die Hardy-Wolff-Goodell-Methode (16) für Wärmestrahlung. Fünf Jahre später veröffentlichten HEWER und KEELE (19) die mit der Ischämie-Methode erreichten Ergebnisse. Die Anwendung dieser Methode kann verschieden ausgeführt werden, einmal, indem man die Zeit mißt, die verstreichen muß, bis am abgebundenen Arm Schmerzen entstehen, zum anderen, daß man die Kontraktionen zählt, die nötig sind, bis ein Schmerz spürbar wird. Beide Formen wurden von KEELE (22) gleichzeitig demonstriert. Es gibt aber noch eine dritte Form der Ausführung. BENJAMIN (6) und später WILLIAMS (30) ließen die Versuchspersonen bei, durch eine Blutdruckmanschette, abgebundenem Arm einen Zähler mit einem Finger so schnell wie möglich betätigen und errechneten daraus die Zahl per Sekunde. Veränderung dieses Aktivitätsfaktors erteilte somit Aufschluß über die Wirksamkeit des geprüften Analgeticums.

Ohne Zweifel ist es schwieriger, schwach wirkende Analgetica als starke, wie Morphin, zu messen, abgesehen von der Wahl der Methode. BENJAMIN (6) versuchte mit vier Methoden die Wirkung von Aspirin im Laboratorium zu demonstrieren.

Einmal mußte die Versuchsperson die Hand in Eiswasser halten, was einen Schmerz mit einem Höhepunkt in ca. 20 Sekunden auslöste. Zur Auswertung wurde die Zeit bis zum Schmerzhöhepunkt abgelesen. Als weitere Methode benutzte er die Wärmestrahlung nach HARDY auf den mit "India ink" bestrichenen Unterarm ($200 \text{ mcal/sek/cm}^2$). Drittens wurden Schmerzen durch Kontakthitze mittels einer Sonde auf der Haut des Unterarms bei gleichzeitigem Aufzeichnen der Temperatur erzeugt. Endlich wendete er die Ischämie-Methode in der oben beschriebenen Weise an. Die 1959 publizierte Arbeit von WILLIAMS (30) über die Anwendung des ischämischen Armschmerzes zur Untersuchung schwach wirkender Analgetica, gehört zu einer der letzten Veröffentlichungen, die wir auf diesem Gebiete fanden. Die Wirkung von Aspirin, Phenacetin, Aspirin und Phenacetin in Kombination sowie in Verbindung mit Coffein wurde an Erwachsenen mit der Ischämie-Methode demonstriert und ausführlich beschrieben. Seine Ergebnisse überzeugen besonders dadurch, daß bei den Untersuchungen die "double-blind-method" angewandt wurde, so daß weder Untersucher noch Versuchsperson wissen konnten, welche Substanz bzw. welche Substanzen im Augenblick getestet wurden. Selbstverständlich waren auch Placebos in die Versuche einbezogen worden.

Zu 2.

Zu den chemischen Methoden gehört die von GRÜTZNER (13, 1894) beschriebene Reizung sensibler Nerven. Er brachte sich und anderen Versuchspersonen an den Händen kleine Schnittwunden bei, die er mit verschiedenen Stoffen pinselte und anschließend die Zeit maß, welche vom Auftragen der Flüssigkeit bis zum Einsetzen eines deutlichen Schmerzes verstrich. VON FREY (12) empfahl, Ameisen- und Essigsäure in kleinen Tropfen auf die Haut zu bringen, was sich zur ausschließlich schmerzhaften Reizung gut

eignen würde. LEBERMAN (24) führte dann diese Untersuchungen an sich selbst durch. ARMSTRONG, DRY, KEELE und MARKHAM (3) benützten den Blasengrund einer auf der Haut künstlich erzeugten Blase für Schmerzteste. Kochsalzinjektionen in den Musculus gastrocnemius wurden ebenfalls für analgesimetrische Zwecke angewandt.(5).

Zu 3.

Weitaus zahlreicher sind die Versuche, bei denen der Strom als Reizquelle gebraucht wird. Es war das Verdienst HEINROTHS (18), die Schmerzempfindung an der Zahnpulpa unter Einwirkung von Arzneimitteln am Menschen quantitativ zu messen. Er schreibt, daß die Schmerzempfindung der Zahnpulpa durch Morphin stark vermindert wird, in geringerem aber doch bemerkenswertem Grade auch durch Phenacetin. 1907 benützte SCHRÖDER (29) faradischen Strom, um am Menschen die Zahnpulpa zu reizen. Weitere Arbeiten auf diesem Gebiet wurden u. a. von HESSE und REICHELT (21), FREUND (11), 1943 von GOETZL, BURRILL und IVY (5) durchgeführt. HARRIS und BRANDEL (20) vertreten die Auffassung, daß die Zahnpulpa-Methode nicht genügend empfindlich und zuverlässig sei, es war ihnen nicht möglich, eine konstante Schmerzschwelle zu zeigen. SONNENSCHNEIN und IVY (28) konnten ebenso keine Erhöhung der Schmerzschwelle durch Acid. acetylosalicyl. weder mit der Zahnpulpa-Methode noch mit der thermischen Methode erzielen. MONJÉ und RITTER (25) entwickelten eine Methode, wobei an der unverletzten Haut mittels Elektroden Induktionsströme zur Untersuchung des Oberflächenschmerzes erzeugt wurden.

Zu 4.

1897 wurde zum ersten Male von ALRUTZ (1) die Wärmestrahlung zur Untersuchung der Temperatursinne angewendet.

BEECHER (5) zählte 65 Methoden, die für Versuche am Menschen entwickelt wurden. 1940 erfanden HARDY, WOLFF, GOODELL (16) eine neue Methode zur Schmerzschwellenbestimmung. Sie richteten das Licht einer 1000-Watt-Lampe durch eine Sammellinse auf einen vorher geschwärzten Punkt an der Stirn der Versuchsperson. Mit dieser Versuchsanordnung registrierten sie auf Gaben von 1,8 g Acid. acetylosalicyl. eine Erhöhung der Schmerzschwelle um 35 %, für Opiate bis zu 105 %. ANDREWS (2) konnte dagegen mit der gleichen Methode bei Opiaten nur einen 15%igen Schmerzschwellenanstieg beobachten - allerdings bei Morphinentwöhnten. BIRREN, SHAPIRO und MILLER (4) konnten mit dem Hardy-Wolff-Goodell-Apparat keine signifikante analgetische Wirkung der Salicylate nachweisen. HARDY, JACOBS und MEIXNER (15) fanden mit der "thermal-radiation-method" keinen Unterschied in der Schmerzschwelle zwischen Aspirin und dem Placebo. DENTON und BEECHER (9) injizierten isotonische NaCl-Lösung und registrierten danach höher liegende Schwellenwerte, wogegen nach Verabreichung von Morphin einige Schwellenwerte tiefer lagen.

Für unsere eigenen algesimetrischen Versuche wählten wir eine Methode, die folgende Bedingungen erfüllen sollte:

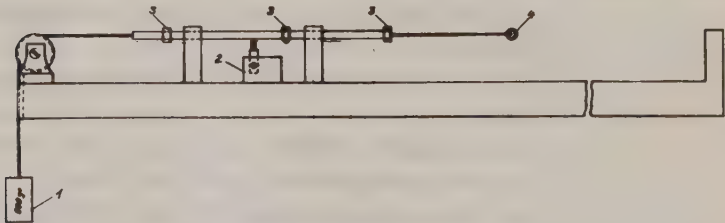
1. Anwendbarkeit am Menschen.
2. Sie muß brauchbar sein, schwache Analgetica zu prüfen.
3. Sie muß ausreichend genau und reproduzierbar sein.
4. Der erzeugte Schmerz soll dem im pathologischen Zustand vorkommenden möglichst ähneln.
5. Die Versuchsanordnung soll unkompliziert und einfach anzuwenden sein.

Nach mehreren Vorversuchen erschien uns die Ischämie-Methode für unsere Zwecke am besten geeignet.

Versuche

Die Versuche wurden an gesunden Männern im Alter von 21 - 37 Jahren durchgeführt. Einige Tage vor Beginn der Experimente wurden die Versuchspersonen allgemein über die Testmethodik, sowie über die zu testenden Mittel informiert. Sie wurden gebeten, ungewohnte körperliche Anstrengungen zu unterlassen und auf übermäßigen Alkoholgenuß zu verzichten. Jede Auskunft über die eventuell zu erwartenden Ergebnisse, Zwischenresultate oder sonstiges, was in irgendeiner Weise die Messungen beeinflussen könnte, wurde verweigert. Weder die Versuchspersonen noch der Versuchsleiter waren unterrichtet, welche Substanzen jeweils getestet wurden, so daß der doppelte Blindversuch damit garantiert war. Die Substanzen wurden in gleich aussehenden, nur mit Buchstaben bezeichneten Oblaten verabreicht.

Zur Messung der Schmerzempfindlichkeit verwendeten wir die Ischämie-Methode. In Abbildung 1 ist das in der Werkstatt des Pharmakologischen Instituts der Universität München hergestellte Gerät dargestellt.



Auf einem etwa 1 1/2 m langen, 20 cm breiten Brett wurde an einem Ende eine 5 cm breite Leiste rechtwinkelig angeschraubt, am anderen Ende wurde ein Rädchen angebracht, über das ein dünnes Seil lief. An dem herabhängenden Teil des Seiles war ein 500 g schweres Gewicht (1) angehängt, am anderen Ende ein 30 cm langer Metallstab mit Handgriff (4) befestigt. Mit Hilfe von Stellringen (3) an dem in zwei Lagern geführten Metallstab wurde der Weg beim Hochziehen des Gewichtes begrenzt. Jede Hebung des Gewichtes durch Ziehen am Metallstab wurde automatisch in einem Zählwerk (2) registriert.

Die Versuchsperson legte den rechten Arm rechtwinkelig zum Oberarm mit der volaren Seite auf das Brett und setzte sich so, daß der Oberarm mit dem Körper einen Winkel von etwa 70° bildete. Dann wurde eine Blutdruckmanschette etwa 1 - 2 Finger breit proximal von der Ellenbeuge um den rechten Oberarm gelegt. Anschließend hob die Versuchsperson den Arm über Kopfhöhe. In dieser Stellung wurde die Manschette bis auf 230 mm Hg aufgeblasen. Dann wurde der Arm wieder gesenkt und sogleich mit der Messung der Schmerzempfindlichkeit begonnen. Durch Öffnen und Schließen der Faust wurde das Gewicht nach dem Takt eines Metronoms einmal pro Sekunde gehoben. Der Unterarm durfte dabei nicht bewegt werden, um eine Ziehen aus der Schulter zu vermeiden, was zusätzlich auch noch durch die rechtwinkelig angebrachte Leiste am Ende des Brettes verhindert wurde.

Beim ersten Auftreten von Schmerzen wurde die Zahl der Hübe vom Zählwerk abgelesen und notiert, währenddessen lief der Versuch noch solange weiter, bis der Schmerz nicht mehr ertragen werden konnte. Danach wurde wieder abgelesen. Die erste Zahl registrierten wir unter Schmerzschwelle, die

folgende unter Schmerztoleranz.[†]) Nach 10 - 15 Minuten Pause wurde die Messung wiederholt, insgesamt 5 mal. Der Manschettendruck von 230 mm Hg blieb unter ständiger Beobachtung konstant. Die Raumtemperatur betrug stets 21 ° C. Da Aufmerksamkeit und Konzentration für die Versuche erforderlich waren, haben wir versucht, möglichst jede Ablenkung der Versuchsperson zu vermeiden.

Am 1. Tage führten wir stets die Messungen der Schmerzschwelle und -toleranz ohne Vorbehandlung durch. An den 3 folgenden Versuchstagen, die immer durch 1 - 2 Tage getrennt waren, bekam jede Versuchsperson 1 Stunde bis 1 Stunde 15 Minuten vor Beginn der Messung eine Oblate zu schlucken und wurde aufgefordert, während dieser Zeit keinen Kaffee oder Tee zu trinken. Im übrigen wurde in der gleichen Weise verfahren wie am ersten Tage.

Ergebnisse

Die Ergebnisse unserer Messungen sind in den Tabellen 1 - 4 zusammengestellt.

In den Tabellen 1 und 2 sind die absoluten Anzahlen der Hübe bis zum ersten Auftreten von Schmerzen (= Schmerzschwelle) nach Vorbehandlung mit NMNDP, Phenacetin, Placebo bzw. ohne Vorbehandlung angegeben.

In der 1. Versuchsserie, durchgeführt an 9 Männern im Alter von 24 bis 28 Jahren, wurde NMNDP in einer Dosis von 0,5 g angewandt (Tab. 1). In der 2. Versuchsserie, durchgeführt an 10 Männern im Alter von 21 bis 37 Jahren in einer Dosis von 1,0 g (Tab. 2). Die Schmerzschwelle wurde

[†]) In den Ergebnissen wurden nur die Zahlen für die Schmerzschwelle verwertet, da die Zahlen für die Schmerztoleranz zu stark streuten.

gegenüber dem Versuch ohne Vorbehandlung durch die Gabe eines Placebos um etwa 5 %, durch Phenacetin um etwa 8 - 10 % und sowohl durch 0,5 g wie auch 1,0 g NMNDP um etwa 20 % erhöht (Tab. 1 und 2).

In den Tabellen 3 und 4 sind die Differenzen zwischen der Anzahl der Hübe nach Vorbehandlung und der Anzahl der Hübe ohne Vorbehandlung bzw. nach Gaben eines Placebos angegeben.

Nach Vorbehandlung mit Phenacetin wurde die Schmerzschwelle gegenüber den Versuchen ohne Vorbehandlung um 7 Hübe vergrößert, nach Vorbehandlung mit 0,5 NMNDP um 15,4. Die Zunahme der Schmerzschwelle durch das Placebo betrug 4,7 Hübe (Tab. 3). Gegenüber der Vorbehandlung mit Placebo wurde durch Phenacetin nur eine Zunahme um 2,3 Hübe und durch 0,5 g NMNDP um 10,6 Hübe erzielt. Zwischen den Versuchen ohne Vorbehandlung und denen mit Placebo und zwischen den Versuchen mit Phenacetin und denen mit Placebo ergab sich kein statistisch gesicherter Unterschied.

In der 2. Versuchsserie (Tab. 4) wurde nach Gaben von Phenacetin keine statistisch gesicherte Erhöhung der Schmerzschwelle gegenüber der Vorbehandlung mit einem Placebo bzw. gegenüber den Versuchen ohne Vorbehandlung gefunden. Nach Gabe von 1,0 g NMNDP nahm die Schmerzschwelle um 11 bzw. 16 Hübe zu.

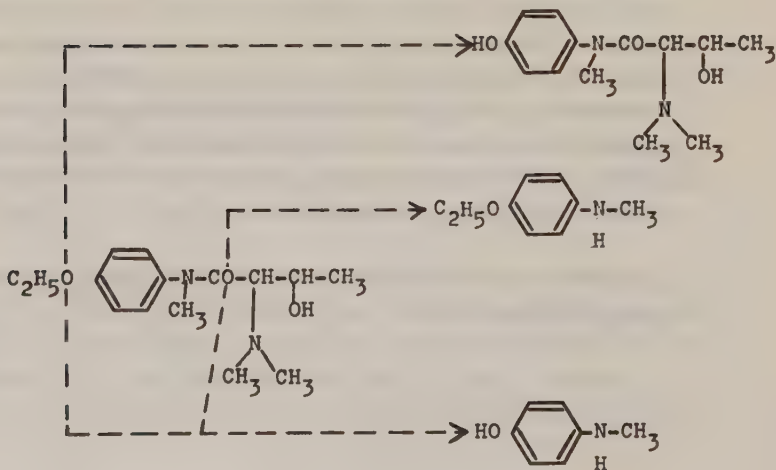
0,5 g NMNDP erhöhte die Schmerzschwelle um 22,5 % und 1,0 g NMNDP um 21,3 %.

II.

Nachdem im ersten Teil dieser Arbeit gezeigt war, daß beim Menschen nach peroralen Gaben von 0,5 g bzw. 1,0 g N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-phenetidin (NMNDP) eine analgetische Wirkung eintrat, haben wir untersucht, ob, und gegebenenfalls wie schnell, diese Substanz unverändert im Harn ausgeschieden wird und ob Metabolite nachweisbar sind.

Nach den Erfahrungen mit ähnlichen Substanzen wären u. a. folgende Stoffwechselprodukte zu vermuten:

- a) N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-amino-phenol
- b) N-Methyl-p-phenetidin
- c) N-Methyl-p-aminophenol



Bei den Voruntersuchungen wurde zunächst versucht, die einzelnen Substanzen voneinander chromatographisch zu trennen. So war es möglich, das N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-phenetidin und das N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-aminophenol deutlich von N-Methyl-p-phenetidin und N-Methyl-p-aminophenol zu separieren. Die Sichtbarmachung des N-Methyl-p-phenetidin und N-Methyl-p-aminophenol gelang durch Besprühen mit 4,4'-Bi(2-methoxybenzoldiazoniumchlorid) (Echtblausalz B, Merck) auf einer Kieselgelschicht HF 254,366. Durch Fluoreszenzzusatz wurden im UV-Licht auch NMNDP und N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-aminophenol sichtbar.

Weiter wurde versucht, die Substanzen aus der wässrigen Lösung zu extrahieren. Aus alkalischer Lösung ließ sich NMNDP und N-Methyl-p-phenetidin vollständig mit Benzol extrahieren. Das N-Methyl-p-aminophenol bleibt nur in saurer Lösung stabil, deshalb wurde es bei weiteren Untersuchungen außer acht gelassen. Da sich N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-aminophenol weder aus alkalischer, noch saurer oder neutraler wässriger Lösung mit Benzol extrahieren ließ, wurde versucht, das N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-aminophenol in der wässrigen Lösung in das N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-phenetidin überzuführen. Diese Reaktion war zwar durchführbar aber wegen ungenügender Ausbeute zur quantitativen Bestimmung des N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-aminophenol nicht anwendbar.

Daraus ergibt sich zusammenfassend, daß NMNDP und N-Methyl-p-phenetidin aus wässriger Lösung extrahierbar und chromatographisch (R_f 0,34 bzw. 0,72) sowie spektrophotometrisch

nachzuweisen sind. Im Benzolextrakt liegt das Absorptionsmaximum von N-Methyl-p-phenetidin bei 317 m μ im Salzsäureextrakt bei 271 m μ . Bei Abwesenheit von N-Methyl-p-phenetidin kann NMNDP durch Extinktionsmessungen des Benzolextraktes in dem Extinktionsmaximum bei 285 m μ ermittelt werden oder noch empfindlicher nach Reextraktion der Benzollösung durch 0,1 N HCl und Messung der salzsauren Lösung im Extinktionsmaximum bei 228 m μ .

Methode

Die Aufarbeitung des Harns erfolgte entsprechend der Vorschrift von KIESE und RENNER (23) für Mikrosomenansätze mit der Verbindung NMNDP als Substrat.

5 ml Harn des vorbehandelten Tieres bzw. Menschen werden mit 5 ml konzentrierter Salzsäure, unter Eiskühlung versetzt und 30 Minuten bei 6000 bis 7000 U/min und +2 ° C zentrifugiert. Um Substanzen zu eliminieren, welche die Bestimmung von NMNDP und N-Methyl-p-phenetidin stören, extrahierten wir 9 ml dieser Lösung zweimal mit jeweils 10 ml Benzol durch 20 Minuten fortdauerndes Schütteln und anschließendes Absaugen des Benzols. Das Benzol wurde verworfen. Zu 7 ml der verbleibenden wässrigen salzsauren Phase gaben wir, im Eisbad, 6 ml 10 N Natronlauge und extrahierten anschließend mit 5 ml Benzol. Zur vollständigen Teilung der Phasen zentrifugierten wir das Gemisch 30 Minuten bei 18000 U/min in einer gekühlten Zentrifuge.

Die Benzolphase wurde im Beckman Spektrophotometer DK I gegen eine ähnliche Lösung, die aus dem Harn des unvorbehandelten Tieres bzw. Menschen gewonnen wurde, auf das Vorhandensein des N-Methyl-p-phenetidin, dessen Extinktionsmaximum bei 317 m μ liegt untersucht. Die Bestimmung der

Konzentration des N-Methyl-p-phenetidin wurde nach Reextraktion in 0,1 N Salzsäure bei dem Extinktionsmaximum von 271 m μ zur Kontrolle durchgeführt.

Durch die Abwesenheit von N-Methyl-p-phenetidin war bei einem Absorptionsmaximum von 285 m μ die Menge von NMNDP in der Benzolphase quantitativ festzustellen und die Messung durch Reextraktion mit 0,1 N Salzsäure bei dem Extinktionsmaximum von 228 m μ zu kontrollieren.

Die Berechnung der in den Tabellen angegebenen Werte erfolgte aus dem Mittelwert beider Bestimmungen und auf Grund der nachstehenden Eichung: 50 μ g NMNDP /ml Benzol haben bei 285 m μ und 1 cm Schichte eine o. D. von 0,364. 50 μ g NMNDP /ml 0,1 N HCl haben bei 228 m μ und 0,2 cm Schichte eine o. D. von 0,456.

Versuche

a) Hund: Vor Verabreichung des NMNDP wurde der Harn von 24 Stunden von zwei Tieren aufgefangen und sein Volumen gemessen (212 ml bzw. 415 ml). Dann gaben wir jeweils 240 mg N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-phenetidin-hydrochlorid in 100 ml Wasser gelöst mittels Schlundsonde in den Magen. Anschließend sammelten wir wieder den Harn von 24 Stunden. Zur Kontrolle, ob nach 24 Stunden noch Substanz ausgeschieden wird, analysierten wir ebenfalls den nach 48 Stunden ausgeschiedenen Harn.

b) Kaninchen: Von zwei männlichen Tieren fingen wir den 24-Stunden-Harn (284 ml bzw. 312 ml) auf und führten hier-nach je 125 mg des NMNDP-hydrochlorids mittels Schlundsonde den Tieren zu. In Abweichung von den Hunderversuchen, wurde der Harn der vorbehandelten Tiere fraktioniert gesammelt. Die Ausscheidung der ersten 3 Stunden und der folgenden 3 Stunden wurde getrennt untersucht, die 6-24-Stunden-Ausscheidung im ganzen. Da nach 6 Stunden keine

Ausscheidung mehr erfolgte, betrachteten wir die Untersuchung des 24-48-Stunden-Harns als unnötig.

c) Mensch: (Als Voraussetzung galt, daß die Einnahme von Medikamenten 3 bis 4 Tage vor und selbstverständlich auch während der Untersuchungen zu unterlassen war.) Vor Einnahme des NMNDP sammelten wir den 24-Stunden-Harn (1850 ml bzw. 1570 ml), um einen Kontrollwert zu bekommen.

Nach der Vorbehandlung wurde der Harn in folgenden Fraktionen gesammelt und untersucht: 0 - 3 Stunden, 3 - 6 Stunden, 6 - 9 Stunden, 9 - 12 Stunden und 12 - 24 Stunden.

Die Aufarbeitung des Harns erfolgte bei allen Versuchen nach dem oben beschriebenen Verfahren.

Ergebnisse

Die Angaben in Tabelle 5 zeigen die Werte des ersten und zweiten Hundeversuches. Beiden Tieren verabfolgten wir 240 mg NMNDP-HCl in 100 ml Wasser gelöst, was einer Menge von 212 mg Base entspricht. Auffallend ist zunächst, daß wir aus dem Harn, der 24 - 48 Stunden nach der oralen Gabe aufgefangen wurde, nichts mehr von der verfütterten Substanz NMNDP extrahieren konnten. Obwohl der zweite Hund die doppelte Menge Harn in den ersten 24 Stunden nach Eingabe der Substanz ausschied, blieb die Gesamtausscheidung des NMNDP im Vergleich zum ersten Hund fast gleich; bei beiden Tieren lag die ausgeschiedene Gesamtmenge unter 25 % der zugeführten Menge. Das N-Methyl-p-phenetidin konnte nicht nachgewiesen werden.

Ergebnisse der Versuche an Kaninchen sind in Tabelle 6 aufgezeichnet. Beide Tiere erhielten 125 mg NMNDP-HCl, was 110 mg Base entspricht. Das erste Kaninchen schied insgesamt 6,4 % der aufgenommenen Menge NMNDP aus und zwar während der ersten 6 Stunden. Da nach 6 Stunden keine Extraktion von NMNDP mehr möglich war, haben wir, auch mit Hinblick auf die Hundeversuche, auf Untersuchungen des 24 bis 48-Stunden-Harns verzichtet. Beim zweiten Kaninchen konnte kein unverändertes NMNDP im Harn nachgewiesen werden. Auch hier war ein Nachweis von N-Methyl-p-phenetidin nicht möglich.

Bei den Versuchen am Menschen haben wir, wie aus der Tabelle 7 ersichtlich, den Harn in Fraktionen untersucht. Die Hauptmenge des NMNDP wurde in den ersten 6 Stunden ausgeschieden, danach wurden nur noch Spuren gefunden. N-Methyl-p-phenetidin war nicht zu finden.

Beachtenswert erscheint die Tatsache, daß beim Menschen im Gegensatz zum Hund die konjugierte Form der Ausscheidung stark überwog.

Diskussion

EHRHART, LINDNER und HÄUSSLER (10) untersuchten eine Reihe von Derivaten des Phenacetins an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Katzen auf ihre schmerzhemmende, antiphlogistische, antipyretische und hämoglobinbildende Wirkung. Unter diesen Stoffen hatte N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-phenetidin-hydrochlorid bei Mäusen eine dreimal stärkere analgetische Wirkung als Phenacetin. Die Toxizität (zwar nicht die akute) dieses Stoffes war nicht größer als die des Phenacetins, und seine hämoglobinbildende Wirkung sogar geringer. Wir prüften deshalb die analgetische Wirkung von N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-phenetidin am Menschen.

Die Wirkung schmerzhemmender Arzneimittel ist bei Anwendung exakt dosierbarer Schmerzreize am genauesten zu messen. Der experimentell hervorgerufene Schmerz ist aber auch verschieden von den Schmerzen, welche bei Krankheiten auftreten. Unter zahlreichen zur Analgesiemessung empfohlenen Methoden ergibt nach unserer Auffassung die sog. Ischämiemethode Werte, welche am besten mit den klinischen Erfahrungen bei der Behandlung von Schmerzen übereinstimmen. Mit dieser Methode untersuchten wir das N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-phenetidin und fanden, daß diese Substanz auch beim Menschen stärker analgetisch wirkte als Phenacetin. Im Ischämietest hatte Phenacetin nur eine geringe analgetische Wirkung. WILLIAMS (30) fand mit der Ischämiemethode keine nennenswerte analgetische Wirkung von Phenacetin, während Acid.Acetosalicylic. die Schmerzschwelle deutlich erhöhte. In unseren Versuchen hatte Phenacetin einen geringen analgetischen Effekt, der aber statistisch nicht von einer Änderung der Schmerzschwelle nach Gabe eines Placebo zu unterscheiden war. NMNDP erhöhte dagegen die Schmerzschwelle um etwa 20 %. Die Wirkung wurde sowohl mit einer Dosis von 0,5 g / Versuchsperson als auch mit 1,0 g /

Versuchsperson erhalten, d. h., daß auch durch weitere Steigerung der Dosis keine wesentliche Vergrößerung der Wirkung zu erwarten ist.

Da NMNDP in den Untersuchungen von EHRHART, LINDNER und HÄUSSLER (10) eine geringere hämoglobinbildende Wirkung hatte als Phenacetin und sowohl bei Mäusen und Kaninchen als auch beim Menschen stärker analgetisch wirkte als jenes, untersuchten wir die Elimination dieses neuen Phenacetin-Derivates beim Menschen, sowie das Auftreten des eventuell gebildeten Metaboliten N-Methyl-p-phenetidin.

EHRHART, LINDNER und HÄUSSLER (10) hatten gefunden, daß bei Ratten, Katzen und Hunden NMNDP nicht in p-Phenetidin übergeführt wird, und daß es wahrscheinlich aus diesem Grunde so wenig hämoglobinbildend wirkt. Da wir außer N-Methyl-p-phenetidin andere theoretisch mögliche Metabolite nicht suchten, untersuchten wir die Ausscheidung des unveränderten N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-phenetidin und N-Methyl-p-phenetidin. Wir fanden, daß NMNDP teils in freier Form, teils an Glucuronsäure gebunden, ausgeschieden wird. Beim Menschen und beim Hund wurden 35 % bzw. 24 % der verabreichten Menge in unveränderter Form im Harn ausgeschieden, beim Kaninchen in einem Versuch 6 %, im zweiten 0 %. Beim Menschen war der größere Teil der ausgeschiedenen Menge an Glucuronsäure gebunden, beim Hund war der größere Teil frei. N-Methyl-p-phenetidin konnte in keinem Falle entdeckt werden. Ein Vergleich des Stoffwechsels von NMNDP mit dem von Phenacetin ist nicht möglich, da die theoretisch möglichen Metaboliten nicht nachgewiesen wurden.

BRODIE und AXELROD (7) haben den Stoffwechsel von Phenacetin beim Menschen untersucht. Sie fanden nur 0,2 % der verab-

reichten Menge in unveränderter Form im Harn. Entweder wird NMNDP in geringerem Maße im Organismus umgebaut als Phenacetin, oder unverändertes Phenacetin wird stärker durch die Galle in den Darm ausgeschieden als unverändertes NMNDP. Die Dauer der Anwesenheit der unveränderten Metaboliten im Organismus ist bei beiden Substanzen wahrscheinlich annähernd gleich. Eine endgültige Aussage über die Geschwindigkeit der Elimination von NMNDP kann aber erst gemacht werden, wenn alle Metaboliten erfaßt werden.

Zusammenfassung

Die analgetische Wirkung eines neuen Phenacetinderivates NMNDP wurde am Menschen mit der Ischämiemethode untersucht und mit der Wirkung von Phenacetin verglichen.

NMNDP erhöhte die Schmerzschwelle um ca. 20 %. Die Erhöhung der Schmerzschwelle durch Phenacetin war nur gering und nicht von der nach Gabe von Placebo beobachteten Veränderung zu unterscheiden.

Die Ausscheidung von NMNDP durch die Niere wurde bei Hunden, bei Kaninchen und beim Menschen gemessen. Bei Hund und Mensch wurden $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ der verabreichten Menge teils in freier, teils gebunden an Glucuronsäure im Harn gefunden, beim Kaninchen nur ca. 6 % des verabfolgten NMNDP. Die maximale Ausscheidung von NMNDP erfolgte 3 Stunden nach der oralen Aufnahme. N-Methyl-p-phenetidin konnte in keinem Falle entdeckt werden.

Tabelle 1

Einfluß von NMNDP, Phenacetin und Placebo auf die Schmerzschwelle im Ischämietest (Versuchsserie 1).

NMNDP = 0,5 g N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-phenetidin. Phenacetin = 1,0 g. Placebo = 0,5 g Milchsücker.

Die Substanzen wurden in Oblaten 1 Stunde bis 1 Stunde 15 Minuten vor der Messung per os gegeben (doppelter Blindversuch). Zahlen ohne Klammern = Mittelwerte aus 5 aufeinanderfolgenden Messungen der Anzahl der Hübe bis zum ersten Auftreten von Schmerzen (= Schmerzschwelle). Zahlen in Klammern = mittlere Fehler der Mittelwerte.

Versuchsperson	Vorbehandlung			ohne Vorbehandlung
	NMNDP	Phenacetin	Placebo	
B., H.	72.2 (2.5)	70.2 (4.2)	64.2 (3.5)	59.2 (1.9)
B., W.	73.6 (3.9)	68.4 (2.8)	63.0 (1.5)	57.4 (1.2)
P., H.	80.6 (4.2)	76 (3.0)	69.6 (2.3)	62.6 (3.1)
T., H.	97.4 (3.7)	91.4 (5.8)	83.0 (3.1)	79.6 (3.8)
Sch., W.	96 (7.3)	80.2 (4.3)	78.6 (7.2)	73.4 (6.2)
S., H.J.	83.4 (4.1)	64.8 (2.5)	71.6 (2.5)	68.8 (2.4)
Sch., E.	73.4 (1.9)	61.6 (2.5)	66.2 (2.1)	58.0 (1.6)
B., R.	91.6 (3.1)	83.2 (2.0)	80.4 (4.0)	77.2 (2.3)
W., R.	85.2 (1.6)	82.8 (5.2)	81.0 (4.0)	79.0 (3.2)
Mittelwerte aller Versuchspersonen	83.7 (3.2)	75.4 (3.3)	73.0 (2.6)	68.3 (3.1)

Tabelle 2

Einfluß von NMNDP, Phenacetin und Placebo auf die Schmerzschwelle im Ischämietest (Versuchsserie 2).

NMNDP = 1,0 g N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-phenetidin. Phenacetin = 1,0 g. Placebo = 1,0 g Weizenstärke.

Die Substanzen wurden in Oblaten 1 Stunde bis 1 Stunde 15 Minuten vor der Messung per os gegeben (doppelter Blindversuch). Zahlen ohne Klammern = Mittelwerte aus 5 aufeinanderfolgenden Messungen der Anzahl der Hübe bis zum ersten Auftreten von Schmerzen (= Schmerzschwelle). Zahlen in Klammern = mittlere Fehler der Mittelwerte.

Versuchsperson	Vorbehandlung			ohne Vorbehandlung
	NMNDP	Phenacetin	Placebo	
G., U.	104.4 (1.6)	87.8 (3.9)	88.4 (3.3)	78.0 (7.0)
R., K.	58.8 (1.1)	50.2 (1.4)	48.2 (4.1)	46.6 (3.6)
Sch., A.	80.4 (3.3)	72.4 (3.4)	75.6 (4.5)	61.6 (1.9)
H., N.	55.6 (3.3)	61.2 (4.8)	52.2 (2.5)	51.0 (2.7)
H., G.	80.4 (2.1)	77.4 (1.6)	70.4 (3.4)	67.2 (2.5)
H., H.	118.2 (3.5)	110.4 (4.6)	115.6 (6.2)	106.4 (5.6)
B., J.	83.2 (5.9)	70.8 (5.4)	77.6 (1.8)	66.2 (4.9)
F., H.	114.0 (5.2)	68.6 (4.6)	81.8 (3.2)	102.2 (5.8)
Sch., H.	82.6 (2.6)	81.0 (1.3)	72.8 (2.8)	71.6 (2.4)
L., H.K.	136.4 (2.4)	130.2 (4.0)	121.4 (5.2)	100.6 (1.9)
Mittelwerte aller Versuchspersonen	91.4 (8.2)	81.0 (7.5)	80.4 (7.5)	75.3 (6.7)

Tabelle 3

Erhöhung der Schmerzschwelle im Ischämietest durch orale Gabe von NMNDP und Phenacetin gegenüber der Schmerzschwelle ohne Vorbehandlung bzw. nach Gabe eines Placebo (Versuchsserie 1).

NMNDP = 0,5 g N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-phenetidin.
Phenacetin = 1,0 g. Placebo = 0,5 g Milchzucker.

Zahlen ohne Klammern in

Reihe A: Differenz zwischen der Anzahl der Hübe nach Vorbehandlung und Anzahl der Hübe ohne Vorbehandlung.

Reihe B: Differenz zwischen der Anzahl der Hübe nach Vorbehandlung und Anzahl der Hübe nach Gabe von 0,5 g Milchzucker (Placebo).

Zahlen in Klammern = mittlere Fehler der Mittelwerte.

Versuchsperson	NMNDP		Phenacetin		Placebo
	A	B	A	B	A
B., H.	13.0	8.0	11.0	6.0	5.0
B., W.	16.2	10.6	11.0	5.4	5.6
P., H.	18.0	11.0	13.4	6.4	7.0
T., H.	17.8	14.4	11.8	8.4	3.4
Schw., W.	22.6	17.4	6.8	1.6	5.2
S., H.J.	14.6	11.8	- 4.0	- 6.8	2.8
Sch., E.	15.4	7.2	3.6	- 4.6	8.2
B., R.	14.4	11.2	6.0	2.8	3.2
W., R.	6.2	4.2	3.8	1.8	2.0
Mittelwerte aller Versuchspersonen	15.4 (1.5)	10.6 (1.3)	7.0 (1.8)	2.3 (1.7)	4.7 (2.2)
t =	10.266	8.153	3.944	1.352	2.136
P =	< 0,001	< 0,001	< 0,005	0,20	> 0,05

Tabelle 4

Erhöhung der Schmerzschwelle im Ischämietest durch orale Gabe von NMNDP und Phenacetin gegenüber der Schmerzschwelle ohne Vorbehandlung bzw. nach Gabe eines Placebo (Versuchsserie 2).

NMNDP = 1,0 g N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-phenetidin.

Phenacetin = 1,0 g. Placebo = 1,0 g Weizenstärke.

Zahlen ohne Klammern in

Reihe A: Differenz zwischen der Anzahl der Hübe nach Vorbehandlung und Anzahl der Hübe ohne Vorbehandlung.

Reihe B: Differenz zwischen der Anzahl der Hübe nach Vorbehandlung und Anzahl der Hübe nach Gabe von 1,0 g Weizenstärke (Placebo).

Zahlen in Klammern = mittlere Fehler der Mittelwerte.

Versuchs- person	NMNDP		Phenacetin		Placebo
	A	B	A	B	A
G., U.	26.4	16.0	9.8	- 0.6	10.4
R., K.	10.2	10.6	1.6	2.0	- 0.4
Sch., A.	18.8	4.8	10.8	- 3.2	14.0
H., N.	4.6	3.4	10.2	9.0	1.2
H., G.	13.2	10.0	10.2	7.0	3.2
H., H.	11.8	2.6	4.0	- 5.2	9.2
B., J.	17.0	5.6	4.6	- 6.8	11.4
F., H.	11.8	32.2	- 33.6	-13.2	- 20.4
Sch., H.	11.0	9.8	9.4	8.2	1.2
L., H.K.	35.8	15.0	29.6	8.8	20.8
Mittel- werte aller Versuchs- personen	16.1 (2.9)	11.0 (2.7)	5.7 (5.0)	0.6 (2.4)	5.1 (3.5)
t =	5.551	4.074	1.140	0.250	1.457
P =	< 0,001	> 0,001	< 0,30	> 0,80	< 0,20

Tabelle 5

Ausscheidung von unverändertem N-Methyl-N-(α -dimethylamino-
 β -hydroxybutyryl)-p-phenetidin in freier und gebundener Form
 im Harn des Hundes nach oraler Gabe von 240 mg NMNDP-HCl.

1. Versuch

Zeit in Stunden	0 - 24	24 - 48
Harnvolumen vor d. Gabe	212 ml	117 ml
Harnvolumen nach d. Gabe	238 ml	198 ml
Konz. d. freien Subst. i. Harn	190 γ /ml	-
Konz. d. konjug. Subst. i. Harn	25 γ /ml	-
Ausgeschied. Menge in % d. verabreicht. Menge (freie Form)	21,3 %	-
Ausgeschied. Menge in % d. verabreicht. Menge (konj. Form)	2,7 %	-
Gesamtmenge	24 %	-

Tabelle 5

Ausscheidung von unverändertem N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-phenetidin in freier und gebundener Form im Harn des Hundes nach oraler Gabe von 240 mg NMNDP-HCl.

2. Versuch

Zeit in Stunden	0 - 24	24 - 48
Harnvolumen vor d. Gabe	414 ml	190 ml
Harnvolumen nach d. Gabe	510 ml	140 ml
Konz. d. freien Subst. i. Harn	61,3 γ /ml	-
Konz. d. konjug. Subst. i. Harn	35,0 γ /ml	-
Ausgeschied. Menge in % d. verabreicht. Menge (freie Form)	14,8 %	-
Ausgeschied. Menge in % d. verabreicht. Menge (konjug. Form)	8,4 %	-
Gesamtmenge	23,2 %	-

Tabelle 6

Ausscheidung von unverändertem N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-phenetidin in freier und gebundener Form im Harn des Kaninchens nach oraler Gabe von 125 mg NHNDP-HCl.

1. Versuch

Zeit in Stunden	0 - 3	3 - 6	6 - 24
Harnvolumen vor der Gabe	44 ml	32 ml	188 ml
Harnvolumen nach d. Gabe	58 ml	45 ml	233 ml
Konz. d. freien Subst. i. Harn	60,4 γ /ml	48,0 γ /ml	-
Konz. d. konjug. Subst. i. Harn	11,6 γ /ml	17,1 γ /ml	-
Ausgeschied. Menge in % d. verabreicht.			
Menge (freie Form)	3,2 %	1,9 %	-
Ausgeschied. Menge in % d. verabreicht.			
Menge (konjug. Form)	0,6 %	0,7 %	-
Gesamtmenge	3,8 %	2,6 %	-

Tabelle 6

Ausscheidung von unverändertem N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-phenetidin in freier und gebundener Form im Harn des Kaninchens nach oraler Gabe von 125 mg NMNDP-HCl.

2. Versuch

Zeit in Stunden	0 - 3	3 - 6	6 - 24
Harnvolumen			
vor d. Gabe	58 ml	120 ml	134 ml
Harnvolumen			
nach d. Gabe	62 ml	140 ml	250 ml
Konz. d. freien			
Subst. i. Harn	-	-	-
Konz. d. konjug.			
Subst. i. Harn	-	-	-
Ausgeschied. Menge			
in % d. verabreicht.			
Menge (freie Form)	-	-	-
Ausgeschied. Menge			
in % d. verabreicht.			
Menge (konjug. Form)	-	-	-
Gesamtmenge	-	-	-

Tabelle 7

Ausscheidung von unverändertem N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-phenetidin in freier und gebundener Form im Harn des Menschen.

2. Versuch nach oraler Einnahme von 472 mg MINDP

Zeit in Stunden	0 - 3	3 - 6	6 - 9	9 - 12	12 - 24
Harnvolumen vor der Einnahme	1900 ml				
Harnvolumen nach der Einnahme	180 ml	260 ml	395 ml	470 ml	410 ml
Konz. d. freien Subst. i. Harn	124,4 γ /ml	24,3 γ /ml	-	-	-
Konz. d. konjug. Subst. i. Harn	684,2 γ /ml	83,4 γ /ml	-	-	-
Ausgeschied. Menge in % der verabreich- ten Menge (freie Form)	4,2 %	1,2 %	-	-	-
Ausgeschied. Menge in % d. verabreicht. Menge (konjug. Form)	27,3 %	4 %	-	-	-
Gesamtmenge	31,5 %	5,2 %	-	-	-

Tabelle 7

Ausscheidung von unverändertem N-Methyl-N-(α -dimethylamino- β -hydroxybutyryl)-p-phenetidin in freier und gebundener Form im Harn des Menschen.

1. Versuch nach oraler Einnahme von 253 mg NMNDP

Zeit in Stunden	0 - 3	3 - 6	6 - 9	9 - 12	12 - 24
Harnvolumen vor der Einnahme	1500 ml				
Harnvolumen nach der Einnahme	185 ml	120 ml	129 ml	320 ml	620 ml
Konz. d. freien Subst. i. Harn	54,7 γ /ml	18,7 γ /ml	9,7 γ /ml	-	-
Konz. d. konjug. Subst. i. Harn	235,4 γ /ml	196,4 γ /ml	0,8 γ /ml	23,7 γ /ml	-
Ausgeschied. Menge in % d. verabreicht.					
Menge (freie Form)	3,1 %	0,7 %	0,4 %	-	-
Ausgeschied. Menge in % d. verabreicht.					
Menge (konjug. Form)	20,7 %	7,2 %	0,4 %	2,3 %	-
Gesamtmenge	23,8 %	7,9 %	0,8 %	2,3 %	-

Literaturverzeichnis

1) ALRUTZ, S.:

Studien auf dem Gebiete der Temperatursinne.
Skand. Arch. Physiolog. 7, 321 (1897) zit.
nach HARDY, WOLFF, GOODELL: J. clin. invest.
19, 649-657 (1940)

2) ANDREWS, H.L.:

The effects of opiates on the pain threshold
in postaddicts.
J. clin. invest. 22, 511-516 (1943)

3) ARMSTRONG, D., R.M.L. DRY, C.A. KEELE, and J.W.
MARKHAM:

Method for studying chemical excitants of
cutaneous pain in man.
The Jour. of Physiolog. 115, 59P-61P (1951)

4) BIRREN, J.E., H.B. SCHAPIRO, and J.H. MILLER:

The effect of salicylate upon pain sensitivity.
J. Pharmacol. 100, 67-71 (1950)

5) BEECHER, H.K.:

The measurement of pain.
Pharmacol. Rev. 9, 59-209 (1957)

6) BENJAMIN, F.B.:

Effect of aspirin on suprathreshold pain in man.
Science 128, 303-304 (1958)

7) BRODIE, B.B. and J. AXELROD:

The fate of acetophenetidin (Phenacetin) in
man and methods for the estimation of aceto-
phenetidin and its metabolites in biological
material.
Jour. of Pharmacology 97, 58-67 (1949)

- 8) CHAPMAN, W.P., and C.M. JONES:
Variations in cutaneous and visceral pain
sensitivity in normal subjects.
J. clin. invest. 23, 81-91 (1944)
- 9) DENTON, J.E., and H.K. BEECHER:
New analgesics.
J. Am. Med. Ass. 141, 1051-1057 und 1146-
1153 (1949)
- 10) EHRHART, G., E. LINDNER und A. HÄUSSLER:
Eine neue Gruppe analgetisch wirksamer Abkömmlinge des Phenetidins.
Arzneimittelforschung 15, 727-738 (1965)
- 11) FREUND, H.:
Zur Pharmakologie der Schmerzstillung.
Arch. exp. Path. Pharmac. 180, 209-223 (1936)
- 12) v. FREY, M.:
Versuche über schmerzerregende Reize.
Ztschr. f. Biologie 76, 1-24 (1922)
- 13) GRÜTZNER, P.:
Über die chemische Reizung sensibler Nerven.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 58, 69-104 (1894)
- 14) GAENSLER, E.A.:
Quantitative determination of the visceral
pain threshold in man.
J. clin. invest. 30, 406-420 (1951)
- 15) HARDY, J.D., J. JACOBS, and M.D. MEIXNER:
Thresholds of pain and reflex contractions as
related to noxious stimulation.
J. appl. Physiol. 5, 725-739 (1953)

- 16) HARDY, J.D., H.G. WOLFF, H. GOODELL:
Studies on pain.
J. clin. invest. 19, 649-657 (1940)
- 17) HARRISON, J.B., and N.H. BIGELOW:
Quantitative studies of visceral pain produced by the contraction of ischemic muscle.
Prov. Ass. Res. nerv. Dis. 23, 154-165 (1943)
- 18) HEINROTH, H.:
Über die Wirkung verschiedener Arzneimittel auf die Schmerzempfindlichkeit der Zahnpulpa.
Arch. exp. Path. Pharmak. 116, 245-260 (1926)
- 19) HEWER, A.J.H. and C.A. KEELE:
A method of testing analgesics in man.
The Lancet 255/II, 683-688 (1948)
- 20) HARRIS, S.C. and N.E. BRANDEL zit. nach BEECHER:
Tooth pulp as algesimetry site.
J. Dent. Res. 29, 68-72 (1950)
- 21) HESSE, E. und H. REICHELTL:
Zur Wertbestimmung der Analgetika und ihrer Kombinationen.
Arch. exp. Path. Pharmak. 169, 453-458 (1933)
- 22) KEELE, C.A.:
The assay of analgesic drugs on man.
The Analyst 77, 111-117 (1952)
- 23) KIESE, M. und G. RENNER:
Arch. f. exp. Path. Pharmak. 252, 480-500 (1965/66)

- 24) LEBERMAN, F.:
Beobachtungen bei chemischer Reizung der Haut.
Ztschr. f. Biologie 75, 239-262 (1922)
- 25) LEWIS, T., G.W. PICKERING, P. ROTHSCILD:
Observation upon muscular pain in intermittent
claudication.
Heart 15, 359-383 (1929-31)
- 26) MONJE, M. und O. RITTER:
Untersuchung über die Bestimmung der Schmerz-
empfindlichkeit und ihre Beeinflussung durch
Medikamente.
Arzneimittelforsch. 9, 753-757 (1959)
- 27) SEEVERS, M.H. and C.C. PFEIFFER:
A study of analgesia, subjective depression
and euphoria produced by morphine, heroin,
dilaudid and codeine in the normal human sub-
ject.
J. Pharmacol. 56, 166-187 (1936)
- 28) SONNENSCHN, R.R., and A.C. IVY:
Failure of oral antipyretic drugs to alter
human pain thresholds.
J. Pharmacol. 97, 308-313 (1949)
- 29) SCHRÖDER, H. zit. nach HEINROTH:
Der Induktionsstrom als Diagnostikum in der
zahnärztlichen Praxis.
Deutsche Zahnheilkunde in Vorträgen, Heft 2
Leipzig 1907
- 30) WILLIAMS, M.W.:
Ischemic arm pain and nonnarcitic analgesics.
Toxicol. and appl. Pharmacol. 1, 590-597 (1959)

Lebenslauf

Am 21. November 1928 bin ich, Johannes Karl-Ernst Pfitzner, als Sohn des Sattlermeisters Martin Pfitzner und seiner Ehefrau Gertrud, geborene Eichner, in Bernstadt, Schlesien geboren.

Von 1935 bis 1944 besuchte ich die Schule in Bernstadt, danach, bis 1945, das Gerhart-Hauptmann-Gymnasium in Breslau und von 1950 bis 1953 das Upsala College in East Orange, New Jersey. Die Hochschulreife erhielt ich am 8. Juni 1953 mit dem Bachelor of Science Degree.

1956 begann ich das Medizinstudium an der Universität in Heidelberg, bestand 1958 die ärztliche Vorprüfung und im Januar 1962 die ärztliche Prüfung.

Nach zweijähriger Medizinalassistentenzeit erhielt ich vom Innenministerium des Landes Baden-Württemberg die Bestätigung, daß ich die für deutsche Ärzte vorgeschriebene Ausbildung vollständig abgeschlossen habe.

DECLARATION

On 21. December 1944 the undersigned, Dr. Hans-Joachim Lauth,
born 1900, residing at 10000 Berlin, Charlottenburg, Kurfürstendamm 123,
declares that he is the author of the manuscript submitted to the
German Patent Office.

The manuscript is entitled: Method for the production of
aluminum-silicate compounds. The subject-matter of the invention is
described in the accompanying drawing and in the text of the
description.

The undersigned declares that he is the sole inventor of the
invention and that he is entitled to the patent for the same.

The undersigned declares that he is not aware of any other person
who has contributed to the invention and that he is not aware of any
other person who has used the invention without his permission.

